

P. Morfeld^{1,2} · M. Spallek^{3,4}¹ Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung, Universität zu Köln, Köln, Deutschland² Institut für Epidemiologie und Risikobewertung in der Arbeitswelt (IERA), Evonik Industries AG, Essen, Deutschland³ Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe-Universität Frankfurt/Main, Frankfurt/Main, Deutschland⁴ Europäische Forschungsvereinigung für Umwelt und Gesundheit im Transportsektor (EUGT e. V.), Berlin, Deutschland

Gefährdungsbeurteilung bei Exposition gegenüber mehreren krebserzeugenden Arbeitsstoffen

Im aktuellen risikobezogenen Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Arbeitsstoffen (TRGS 910; [3]) wird im Abschn. 4 zur Gefährdungsbeurteilung darauf hingewiesen, dass bei Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen diese derzeit im Rahmen des Exposition-Risiko-Beziehungen-Konzeptes (ERB) als Einzelstoffe zu bewerten sind und eine Summenwertbetrachtung zurzeit nicht stattfindet. Ausgenommen von Schweiß-, Sanierungs-, Instandhaltungs- und Laborarbeitsplätzen sollen jedoch Tätigkeiten mit einer solchen Mehrfachexposition dem Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) zur Kenntnis gebracht werden. Dies legt den Schluss nahe, dass bei einer späteren Erweiterung oder Überarbeitung der TRGS 910 [3] eine solche Summenwertbetrachtung überdacht werden soll. In der Tat erarbeitet der AGS derzeit ein Konzept zur Bewertung von Kombinationswirkungen mehrerer krebserzeugender Stoffe (siehe: [http://www.dguv.de/ifa/Fachinfos/Exposition-Risiko-Beziehung-\(ERB\)/Fragen-aus-der-Praxis-Antworten-der-DGUV/Allgemeine-Fragen/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/Fachinfos/Exposition-Risiko-Beziehung-(ERB)/Fragen-aus-der-Praxis-Antworten-der-DGUV/Allgemeine-Fragen/index.jsp)). Konkretere Rahmenbedingung dafür, wie beispielsweise die Anteile einer krebserzeugenden Wirkung verschiedener Stoffe auf das gleiche Zielorgan oder wie mögliche Wechselwirkungen der kanzerogenen Substanzen untereinander bewertet werden sollen, werden derzeit in der TRGS 910 [3] nicht genannt.

Die gemeinsame Wirkung verschiedener beruflicher Belastungen auf denselben interessierenden Endpunkt, wie z. B. von Asbestexposition und Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs) auf das Lungenkrebsrisiko, wird jedoch trotz ausführlicher und übersichtlicher Darstellungen in Lehrbuchform – wie in Rothman et al. [24] – oft immer noch ungenügend verstanden und überwiegend unvollständig abgehandelt [17, 20]. Immer wieder finden sich Vorschläge zu einer einfachen Summationsbildung von Einzelrisiken (z. B. [4, 13, 16, 23, 25]), ohne dass die zu betrachtenden Effekte von synergistisch, antagonistisch oder auch unabhängig wirkenden Kanzerogenen auf die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Eintritts dabei korrekte und ausreichende Berücksichtigung finden.

Der Text erläutert daher diese grundsätzlichen Begrifflichkeiten, orientiert am Lehrbuch von Rothman et al. [24]. Zusätzlich werden Hinweise gegeben zu Risikoassessungen unter den Expositionskombinationen, und ein sachlich begründeter Vorschlag zur Bewertung eines unbekannten Exzessrisikos unter Doppelexposition allein mithilfe bekannter Exzessrisiken unter Einzelexpositionen wird abgeleitet. Der Begriff „Exzessrisiko“ wird dabei im Sinne der TRGS 910 [3] verwendet: vgl. die Definition im Glossar 10.1 [s. dort „Exzessrisiko“ (b) auf S. 114 bzw. gleichbedeutend „Additional Risk“ auf

S. 103] und die Verwendung des Begriffs z. B. auf S. 32 unter 1.4: „Das zugehörige Risiko kann auch als (statistisch-mathematische) Schätzung des Exzess-Risikos bzw. als Additional Risk oder Extra Risk bezeichnet werden, da dabei die Hintergrundinzidenz entsprechend eingerechnet wird.“ Diese Publikation befasst sich vorrangig mit Fragen der Expositionsregulierung, aber sie hat auch für Diskussionen um die Einführung und Anerkennung von Berufskrankheiten Relevanz, wie das Beispiel der BK 4114 zeigt: „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 % nach der Anlage 2 entspricht“ [4].

Unklare Konzepte

Die Begriffe „Synergie“, „Wechselwirkung“ und „Unabhängigkeit“ sind Ankerterme in allen Diskussionen zur gleichzeitigen Wirkung mehrerer Expositionen und können bis in die 20er-Jahre des letzten Jahrhunderts zurückverfolgt werden. In der Pharmakologie wurden von Loewe und Muischnek [14] und mengentheoretisch von Bliss [1] Vorschläge entwickelt, die eine erste Begriffsklärung erlauben [20]. Eine logisch konsistente und vollständige Behandlung gelang dann mithilfe der kontrafaktischen Kausaltheorie, und

die damit erreichten Definitionen und abgeleiteten Aussagen sind in Lehrbücher eingegangen (z. B. [24]). Suzuki et al. [28] erläutern die Konzepte und Begrifflichkeiten dieser Theorie sehr ausführlich am Beispiel des Exzessrisikos und differenzieren konsequent zwischen „Excess Fraction, Attributable Fraction, and Etiologic Fraction“. Die Autoren ermitteln, welche dieser Größen empirisch bestimmbar sind und wenn ja, unter welchen Umständen. Morfeld [21] und Morfeld [20] enthalten eine Einführung in die kontrafaktische Kausaltheorie sowie eine Anwendung auf expositionsbedingte Lebenszeitverluste und das Synergieproblem.

Immer wieder wurden und werden auch vereinfachende und verzerrende Summationsformeln zur Berechnung des Risikos oder des Exzessrisikos unter Doppelexposition auf denselben Krebsendpunkt vorgeschlagen, auch um hiermit den Begriff der Synergie zu erläutern oder zu definieren (s. die Besprechung verschiedener solcher Konzepte in [20]).

Meist stützen sich die Vorschläge auf 3 auf den ersten Blick einleuchtende Definitionen. Betrachtet werden die Eintrittswahrscheinlichkeit der Krebserkrankung („Risiko“) mit dem Kanzerogen A: p_A , mit dem Kanzerogen B: p_B und dann die Eintrittswahrscheinlichkeit bei Doppelexposition gegenüber den Kanzerogenen A und B: p_{AB} . Aus diesen 3 Werten p_A , p_B und p_{AB} werden dann alle Folgerungen abgeleitet.

Dieser Ansatz ist allerdings unvollständig, denn tatsächlich stellt sich eine solche Kombination als eine übliche 2×2 -Tafel (4-Felder-Tafel) dar, nicht als eine 3-Felder-Tafel. Übersehen wird, dass auch das Basisrisiko unter Nichtexposition (p_0) berücksichtigt werden muss.

Um das Problem in einfacher Weise zu veranschaulichen, möchten wir ein Beispiel aus einem völlig anderen Bereich anführen: Stellen Sie sich vor, Sie möchten ein Haus kaufen. Der Verkäufer bietet Ihnen zusätzlich zum Haus eine vermietete Eigentumswohnung (A) und einen Garagenhof (B) an. Er nennt Ihnen die Preise p_A für Haus + Eigentumswohnung, p_B für Haus + Garagenhof sowie p_{AB} für Haus + Eigentumswohnung + Garagenhof. Können Sie sich jetzt vernünftig entscheiden? Ohne zu wissen, was das Haus allein kos-

tet, dürfte dies nicht möglich sein. Erst mit Kenntnis des Hauspreises (= Basisrisiko p_0) können Sie sehen, ob Sie geeignete Nachlässe bekommen, d. h., ob es „Synergien“ oder andere Wechselwirkungen bei der Preisgestaltung des Verkäufers gibt. Im Beispiel kommt dieses Basisrisiko, also der Preis p_0 für das Haus allein, jedoch nicht vor. Damit ist die Gesamtsituation nicht ausreichend bewertbar, vor allem nicht die Auswirkungen der 3 Zusatzangebote „vermietete Eigentumswohnung“ bzw. „Garagenhof“ sowie der Kombination davon auf den Gesamtpreis.

Wir merken an, dass in diesem Beispiel üblicherweise das „Basisrisiko“ (= Hauspreis) deutlich höher ausfällt als die „Zusatzrisiken“ (= Kosten der Nebenimmobilie). In der Epidemiologie sind diese Unterschiede normalerweise geringer ausgeprägt. Oft führen Expositionen allerdings nicht zu einer Risikoverdopplung, so dass das Basisrisiko höher ist als die Exzessrisiken. Für die Diskussion hier ist die konkrete Höhe des Basisrisikos aber ohne belang. Wichtig ist allein, dass man ohne Kenntnis des Basisrisikos (entspricht dem Preis des Hauses) die Situation insgesamt nicht bewerten kann.

Das Missverständnis ist in der ungenügenden Formalisierung der zugrunde liegenden 3-Felder-Betrachtung bereits angelegt: p_A meint tatsächlich $p(A=1, B=0)$, p_B meint $p(A=0, B=1)$ und p_{AB} meint $p(A=1, B=1)$, wobei 0 für „nein“ und 1 für „ja“ stehen. Damit wird deutlich, dass in diesem Gedankenbeispiel die vierte Kombination fehlt: p_0 für das Basisrisiko $p(A=0, B=0)$. Wird dieses Basisrisiko jedoch korrekt einbezogen, so kann anschließend mit relativen Risiken, relativen Exzessrisiken oder absoluten Exzessrisiken weiter argumentiert werden (vgl. den Abschnitt über „Exzessrisiken bei Ausschluss präventiver Wirkungen“).

Für eine Gefährdungsbeurteilung bei einer Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen mit Wirkung auf den gleichen Krebsendpunkt betrachten wir im Folgenden erneut die vorstehend genannten unvollständigen Definitionen unter der Vorstellung einer Summation von Einzelrisiken.

Es wird häufig die (manchmal implizite) Annahme gemacht, dass sich die gesamte Eintrittswahrscheinlichkeit als

Funktion der einzelnen Eintrittswahrscheinlichkeiten durch folgende Summation darstellen lässt [4, 16, 23, 25]

$$p_{AB} = p_A + p_B + p_{AwB}$$

Hierin bezeichnet p_{AwB} die Eintrittswahrscheinlichkeit, die aus einer Wechselwirkung zwischen den Kanzerogenen A und B resultiert. Es sind dann 3 grundsätzliche Fälle denkbar:

- keine Wechselwirkung: $p_{AwB} = 0$,
- verstärkende Wechselwirkung (Synergismus): $p_{AwB} > 0$,
- abschwächende Wechselwirkung (Antagonismus): $p_{AwB} < 0$.

Solange keine anderweitigen Erkenntnisse vorliegen, könnte stets der Fall „keine Wechselwirkung“, also $p_{AwB} = 0$, unterstellt werden.

Für diesen Fall reduziert sich die obige Gleichung auf

$$p_{AB} = p_A + p_B$$

Die so vorgeschlagene Summation von Einzelrisiken erscheint ad hoc als ein auch aus wissenschaftlicher Sicht plausibler Ansatz, da vorausgesetzt wird, dass die einzelnen Kanzerogene nicht miteinander in Wechselwirkung treten.

Ein Denkfehler bei diesem Vorgehen liegt allerdings darin begründet, dass selbst bei Synergie und ohne Antagonismus für die beschriebenen Eintrittswahrscheinlichkeiten (bzw. genauer „Exzessrisiken“, vgl. hierzu den Abschnitt über „Exzessrisiken bei Ausschluss präventiver Wirkungen“) auch eine Unteradditivität gelten kann. Ausgedrückt in der obigen (unvollständigen) Notation bedeutet dies, dass auch $p_{AB} < p_A + p_B$ gelten kann, selbst wenn eine verstärkende Wechselwirkung existiert und keinerlei abschwächende Wechselwirkung vorliegt. Dies Ergebnis mag verblüffend sein, wurde aber bereits auf dem DGAUM-Workshop zur Synkanzerogenese am 25. und 26.02.2004 in Berlin dargelegt [20]. Wir erläutern dies im Folgenden ausführlich.

Der obige Vorschlag wird manchmal ergänzt oder abgewandelt um eine Ad-hoc-Korrektur eines der Prozentsätze, sodass die Summe $p_A + p_B$ den maximal möglichen Prozentsatz von 100 % nicht

überschreitet. Dies kann z. B. durch Übergang zu einem multiplikativen Modell erreicht werden [4]. Bei kleinen Prozentsätzen hat diese Korrektur kaum eine Auswirkung. Allerdings gilt das oben genannte Problem der Unteradditivität unmodifiziert auch bei niedrigen Prozentsätzen und wird durch eine Ad-hoc-Korrektur zur Vermeidung der Überschreitung von 100 % nicht ausgeräumt! Auch dies werden wir im Folgenden darstellen.

Es gibt weitere Summationskonzepte.

Die TRGS 402 (Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition) schreibt in Nummer 5.2.1, Absatz 2 bei Mehrfachexposition gegenüber verschiedenen Stoffen mit Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) die Berechnung eines Bewertungsindex BI vor, d. h. die Auswertung einer Summenformel [2]. Sind C_A und C_B die Konzentrationen zweier Noxen mit Grenzwerten G_A und G_B , so ist

$$BI = C_A/G_A + C_B/G_B$$

und die Zahl 1 gilt als Grenzwert für den BI. Ein einheitlicher Wirkungsmechanismus oder ein einheitliches Zielgewebe wird allerdings nicht vorausgesetzt, sodass die Formel auch anzuwenden ist, wenn die verschiedenen Noxen auf unterschiedliche Bereiche und/oder Zellstrukturen des Atemtraktes oder über unabhängige Mechanismen wirken. Die TRGS 402 nennt keine Rechtfertigung für diese Vorgehensweise, vermutlich liegt dem Ansatz eine intuitive Additionsvorstellung der zugehörigen Risiken oder Exzessrisiken zugrunde, ähnlich wie oben dargestellt und diskutiert (wir gehen weiter unten genauer darauf ein). Nach den Formulierungen unter 5.2 bzw. 5.3 der TRGS 402 wäre diese Summationsformel auch für den Fall anzuwenden, wenn mehrere krebserzeugende Arbeitsstoffe mit AGW an einem Arbeitsplatz einwirken. Nach Nummer 5.2.3, Absatz 5 gilt dann jedoch einschränkend: „Sofern eine Exposition gegenüber mehreren Kanzerogenen vorliegt, werden diese als Einzelstoffe bewertet. Ein Bewertungsindex nach Nummer 5.2.1 Absatz 2 ist nicht zu berechnen.“ Diese Aussage wiederum wird jedoch beschränkt auf Tätigkeiten mit krebserzeugenden Ge-

Zbl Arbeitsmed 2015 · 65:192–202 DOI 10.1007/s40664-015-0032-1

© Die Autor(en) 2015. Dieser Artikel ist auf Springerlink.com mit Open Access verfügbar

P. Morfeld · M. Spallek

Gefährdungsbeurteilung bei Exposition gegenüber mehreren krebserzeugenden Arbeitsstoffen

Zusammenfassung

Zur Gefährdungsbeurteilung bei Exposition gegenüber mehreren (krebserzeugenden) Arbeitsstoffen wurden und werden immer wieder einfache Summationsformeln vorgeschlagen, mit denen eine gemeinsame Wirkung verschiedener beruflicher Belastungen auf denselben Krebsendpunkt abgebildet werden soll. Dieser Ansatz ist aus methodischen Gründen jedoch nicht anwendbar. Selbst wenn präventive und synergistische Wirkungen ausgeschlossen werden können, folgt daraus nicht, dass sich einzelne Exzessrisiken addieren lassen. Eine Abschätzung des gemeinsamen Exzessrisikos von unten (Minimalrisiko) kann durch das größte der einzelnen Exzessrisiken erfolgen, falls keine präventiven Wirkungen vorliegen. Kann zudem Synergie ausgeschlossen werden, stellt die Summe der Einzelrisiken eine Begrenzung von oben dar (Maximalrisiko). Daraus folgt, dass bei Expositionen mit Schwellenwirkung die

Einhaltung der Einzelgrenzwerte hinreicht. Werden also präventive Wirkungen und Synergie ausgeschlossen, so hat der Bewertungsindex BI nach TRGS 402 keine Rechtfertigung, auch nicht bei kanzerogenen Stoffen mit einem Arbeitsplatzgrenzwert. Bei Vorliegen einer Überadditivität der Exzessrisiken zweier Noxen müssen nicht beide Einzeleinflüsse streng gemeinsam kontrolliert werden, da bereits die Kontrolle eines der beiden Einflüsse zu einer erheblichen Risikoreduktion führt. Für genauere Abschätzungen sind darüber hinaus gezielte Experimente oder epidemiologische Studien notwendig, die das Zusammenwirken der Expositionsponenten direkt untersuchen.

Schlüsselwörter

Synergie · Kausalität · Exzessrisiken · Mehrfachexposition · Kanzerogenität

Risk assessment given exposure to several carcinogenic substances

Abstract

In order to perform risk assessment for exposure to multiple (carcinogenic) substances at workplaces, simple summation formulae were proposed and are still being proposed, with which a common effect of different occupational exposures should be mapped to the same cancer endpoint. However, this approach is not applicable for methodological reasons. Even if preventive and synergistic effects can be excluded, it does not follow that single excess risks can be added in simplified terms. A lower bound of the joint excess risk is the maximum of the single excess risks if no preventive action exists. If synergy can be additionally excluded, an upper bound is given by the sum of the single excess risks; this means that exposures with thresholds can be efficiently controlled by compliance with the single limits. A summation index as defined

in the German activities with carcinogenic substances (TRGS) 402 cannot be justified in this situation, especially not for carcinogenic substances with a workplace threshold value. In the case of a superadditivity of excess risks of two substances, the single substances do not both have to be strictly controlled because the control of one substance will already lead to a substantial risk reduction. Furthermore, more precise estimates need data from controlled targeted experiments or epidemiological studies which directly investigate the combined action of the exposure components.

Keywords

Synergy · Causality · Excess risks · Multiple exposure · Carcinogenicity

fahrstoffen der Kategorien 1 oder 2 bzw. 1A oder 1B, für die in der Regel kein AGW in der TRGS 900 bekannt gegeben wird. Dort hat der Arbeitgeber ein geeignetes, risikobezogenes Maßnahmenkonzept anzuwenden. Insofern kommt die Berech-

nung und Bewertung des BI bei Kanzerogenen bislang (noch) nicht zum Tragen.

Falls die beiden Konzentrationen auf derselben Skala gemessen werden, also z. B. 2 verschiedene Staubkonzentrationen C_A und C_B in $[mg/m^3]$, so lässt sich die Konzentrationssumme

$C_A + C_B$ bilden. Gilt $C_A = p \cdot (C_A + C_B)$ und $C_B = (1-p) \cdot (C_A + C_B)$, so ergibt sich aus dem Grenzwert 1 für den BI nach TRGS 402 [2] und den einzelnen Grenzwerten G_A und G_B folgender Grenzwert G für die Summe $C_A + C_B$

$$G = G_A \cdot G_B / [p \cdot G_B + (1-p) \cdot G_A].$$

Diese Gleichung beschreibt G als ein gewichtetes harmonisches Mittel aus G_A und G_B und lässt sich – wie folgt – mathematisch als Formel zum Ergebnis einer Mischungsrechnung deuten. Eine Flasche möge bis zum Rand mit einer Flüssigkeit A (z. B. Alkohol) gefüllt werden, ohne dass sie überläuft (= Einhaltung des Volumengrenzwertes). Diese Menge an Flüssigkeit A möge G_A wiegen (d. h. die Flüssigkeit habe die Masse G_A). Wird die Flasche mit einer Flüssigkeit B von anderer Dichte als Alkohol (z. B. Wasser) gefüllt, so möge die entsprechende Flüssigkeitsmenge G_B wiegen. Wie viel wiegt die Flüssigkeit in der Flasche, wenn wir mischen, d. h. einen Massenanteil p durch die Flüssigkeit A und den komplementären $(1-p)$ Massenanteil durch Flüssigkeit B bereitstellen? Die gesuchte Masse G errechnet sich nach der Formel für das gewichtete harmonische Mittel. Dies gilt aber nur, wenn man von der tatsächlich eintretenden Wechselwirkung der Alkohol- und Wassermoleküle absieht, die zu einer Volumenkontraktion führt (<http://de.wikipedia.org/wiki/Volumenkontraktion>).

Dies wirft Fragen auf: Warum sollte sich die gemeinsame Wirkung von Expositionen, die in derselben Maßeinheit gemessen werden können, nach der idealen, wechselwirkungsfreien Mischungsregel richten? Hat dies gewichtete harmonische Mittel $G_A \cdot G_B / [p \cdot G_B + (1-p) \cdot G_A]$ etwas mit der oben beschriebenen Summationsregel von Einzelrisiken $p_{AB} = p_A + p_B$ zu tun, die angeblich ebenfalls bei fehlender Wechselwirkung gilt?

Überzeugende Antworten auf diese Fragen sind weder offensichtlich diskutiert noch in einem Regelwerk wie der TRGS 402 [2] enthalten. Will man jedoch die Gültigkeit einer Summenformel oder Mischungsregel nachweisen, muss dies für den intendierten Anwendungsbereich auch mathematisch belegt werden. Erst nach genauer Untersuchung der Situation

können Folgerungen zur Gültigkeit von Formeln oder zur Additivität von interessierenden Größen abgeleitet werden.

Lösungsvorschlag

Im Folgenden möchten wir einen Vorschlag unterbreiten, wie sich diese Situation grundsätzlich wirklichkeitsnah darstellen und berechnen lässt. Wir beginnen mit einigen Vorbemerkungen zu kanzerogenen Arbeitsstoffen.

Die TRGS 910 [3] beinhaltet ein risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Die Mechanismen der Krebsentstehung sind vielfältig und komplex und werden zusätzlich modifiziert durch individuelle Disposition und Empfindlichkeit (siehe z. B. die Begründung zur BK 4104: [4]). Hayes [11], Schottenfeld und Fraumeni jr. [26] sowie Hanahan und Weinberg [10] sind Beispiele für beeindruckende Übersichtswerke, in denen die Erkenntnisse zu den Prinzipien der Krebsentstehung detailliert zusammengestellt sind; die Autoren zeigen auch die engen Grenzen unseres Verständnisses für die Vorgänge auf. Da der konkrete Wirkungsmechanismus im Krankheitsgeschehen daher (fast) nie bekannt ist, müssen unsere Überlegungen zur Mehrfachexposition *alle* denkbaren Mechanismen berücksichtigen. Somit ist der erste, aber sehr wichtige Schritt, einen konzeptionellen Rahmen zu erarbeiten, in dem *alle* nur denkmöglichen Krankheitsentstehungsmechanismen vollständig und konsistent abgebildet werden können.

Die folgenden Überlegungen sind dahingehend konzeptionell und setzen stets voraus, dass z. B. keine Messfehler und kein Confounding die Befunde verzerren. Die abgeleiteten Limitationen sind deshalb genereller Natur, und abgeleitete Aussagen, dass z. B. bestimmte Rechenformeln nicht gelten, begründen sich nicht dadurch, dass reale Studien Unvollkommenheiten aufweisen. Alle folgenden Überlegungen setzen lediglich die Regeln der 4 Grundrechenarten und der Prozentrechnung voraus und gelten uneingeschränkt sowohl für epidemiologische Studien als auch für Human-, Tier- und Zelleexperimente.

Wir möchten ausdrücklich betonen, dass die untersuchten Risikomodelle quantitativ sind, also nicht mit qualitativen „Risikoaussagen“ verwechselt werden sollten, wie sie z. B. im Zusammenhang mit der Wirkung gentoxischer Substanzen zu finden sind. Die Feststellung oder Zählung von „Hits“ an der Erbsubstanz (DNA) einer Zelle, d. h. von Basenfehlpaarungen, Deletionen, Strangbrüchen etc., erlauben keine Schätzung von Krebsrisiken, und deshalb können aus solchen beobachteten „Hits“ auch keine Aussagen zur Additivität oder Multiplikativität dieser Risiken, Exzessrisiken oder zugehöriger Verursachungswahrscheinlichkeiten abgeleitet werden, wie sie z. B. in Tab. 6 und 7 der wissenschaftlichen Begründung der BK 4114 enthalten sind [4]. Überadditive Exzessrisiken wurden in epidemiologischen Studien zu Tabakrauchen und Asbestexposition gezeigt (siehe z. B. auch die Metaanalyse von Erren et al. [5]). In diese Studien gingen jedoch keine Angaben zu „gentoxischen Wirkungen“ oder zu „Hits an der Erbsubstanz“ ein.

Wir möchten des Weiteren betonen, dass wir nicht die Additivität von Expositionen untersuchen, also z. B. nicht der Frage nachgehen, ob PAK- und Asbestexpositionen addiert werden können. Wir untersuchen die Additivität von Exzessrisiken bei verschiedenen Expositionskonstellationen. Exzessrisiken haben unabhängig von der einwirkenden Exposition stets dieselbe Maßeinheit, und man kann daher sinnvoll nach Ordnung und Additivität dieser Exzessrisiken fragen. Eine Addition von Expositionen, die auf verschiedenen Skalen mit unterschiedlichen Maßeinheiten definiert sind, macht keinen Sinn (z. B. PAK-Exposition gemessen in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre, aber Asbestexposition in Faserjahren) und ist auch nicht Gegenstand unserer Arbeiten.

Responstypen: vollständige Listung aller Kombinationen und Mechanismen

Unser Ziel ist es, das Zusatzrisiko für einen (binären) Respons $Y=1$ ($0 = \text{nein}$, $1 = \text{ja}$) unter Doppelexposition ($X=1$, $Z=1$) zu bestimmen und dies mit den Zusatzrisiken unter den Einzelexpositionen zu vergleichen ($X=1$, $Z=0$ bzw. $X=0$,

Tab. 1 Expositionskombinationen zu den beiden binären Expositionen X und Y. Dabei kodiert 0 „nein“ oder „nicht vorhanden“, 1 bedeutet „ja“ oder „vorhanden“

X	Z
0	0
0	1
1	0
1	1

Tab. 2 Mögliche Responstypen zu allen Expositionskombinationen

Typ	Y bei Expositionskombination				Wirkung
	X=1 Z=1	X=0 Z=1	X=1 Z=0	X=0 Z=0	
1 ^a	1	1	1	1	^a
2 ^a	1	1	1	0	^a
3	1	1	0	1	Präventiv
4 ^a	1	1	0	0	^a
5	1	0	1	1	Präventiv
6 ^a	1	0	1	0	^a
7	1	0	0	1	Präventiv
8 ^a	1	0	0	0	^a
9	0	1	1	1	Präventiv
10	0	1	1	0	Präventiv
11	0	1	0	1	Präventiv
12	0	1	0	0	Präventiv
13	0	0	1	1	Präventiv
14	0	0	1	0	Präventiv
15	0	0	0	1	Präventiv
16 ^a	0	0	0	0	^a

Falls die Kombination (Typ) eine präventive Wirkung beinhaltet, so ist dies mit „präventiv“ gekennzeichnet.

^aWirkung beinhaltet keinen präventiven Anteil.

Z=1). Zur Veranschaulichung kann man sich stets Y als Lungenkrebs, X als Asbestexposition und Z als PAK-Exposition vorstellen. Die Expositionen X und Z seien wie der Respons binär, also mit 0 = nein bzw. 1 = ja kodiert.

Zunächst betrachten wir allein die Expositionsszenarien. Genau 4 Expositionskombinationen von X und Z sind möglich (Tab. 1).

Diese Übersicht zu den möglichen Kombinationen der beiden Expositionen X und Z ist vollständig, denn es gibt keine weitere Kombinationsmöglichkeit.

Im nächsten Schritt beziehen wir den Respons Y ein. Zu jeder der 4 Expositionskombinationen aus Tab. 1 sind immer 2 Reaktionen (Y=0 oder Y=1) möglich. Y=0 heißt „kein Respons“ oder „ge-

sund“, Y=1 meint „Respons tritt ein“ oder „krank“. Die Tab. 2 listet alle denkmöglichen Reaktionsmuster. In jeder Zelle der Tabelle steht die Reaktion (Y=1 oder Y=0), die sich unter der Expositionskombination einstellt, die in der Kopfzeile genannt ist, z. B. X=1, Z=0. Jede Zeile der Tabelle stellt einen der 16 möglichen Reaktionstypen auf die 4 Expositionsszenarien dar. Vergleiche zu diesem Vorgehen und der Auflistung in Tab. 2 auch die Tab. 5-2 und die Erläuterungen auf S. 76 in dem Lehrbuch von Rothman et al. [24].

Im Folgenden werden 3 Beispiele zur Erläuterung der Tab. 2 angeführt:

- Typ 6 zeigt das Reaktionsmuster 1, 0, 1 und 0 auf die 4 Expositionssituationen (X=1, Z=1), (X=0, Z=1), (X=1, Z=0) und (X=0, Z=0). Typ 6 beschreibt also eine Situation, in der X eine adverse Wirkung auf Y hat: Y=0, wenn X=0, aber Y=1, wenn X=1. Gleichzeitig ist Z ineffektiv, da Y=0 bei (Z=0, X=0) und auch Y=0 für (Z=1, X=0). Ein Individuum vom Typ 6 reagiert also nachteilig auf X=1, aber ist „immun“ gegenüber Z.
- Typ 8 beschreibt Synergie. Unter gemeinsamer Exposition (X=1, Z=1) tritt der Respons Y=1 auf. Aber Typ 8 reagiert nicht auf Einzelexpositionen, denn wie unter der Basisexposition (X=0, Z=0) ergibt sich bei beiden Einzelexpositionen (X=1, Z=0 bzw. X=0, Z=1) stets Y=0.
- Typ 15 beschreibt eine präventive Wirkung bei gemeinsamer Exposition. Der Basiswert von Y ist 1, d. h., bei X=0 und Z=0 liegt Y=1 vor. Auch bei Exposition gegenüber einem Stoff allein entsteht Y=1. Typ 15 reagiert also immer mit einer Erkrankung – nur dann nicht, wenn beide Expositionen zugleich vorliegen. Die Kombination der beiden Expositionen wirkt also in Typ 15 protektiv (präventiv).

Die Tab. 2 ist vollständig, denn sie umfasst alle erdenklichen Reaktionen einer Beobachtungseinheit auf alle möglichen Expositionskombinationen. Denn aus 4 Expositionskombinationen und einem Respons mit 2 Werten ergeben sich genau $2 \times 2 \times 2 \times 2 = 2^4 = 16$ mögliche Expositions-Responskombinationen. Alle denk-

möglichen Mechanismen einer Erkrankungsentstehung sind somit in Tab. 2 berücksichtigt, d. h. auch alle Möglichkeiten einer Kanzerogenese, unabhängig davon, was bis heute über diese Mechanismen im Detail bekannt ist. Es ist in diesem Zusammenhang unwichtig, was auf der Strecke von Exposition zum Respons kausal im Einzelnen geschieht. Entscheidend ist allein, dass alle möglichen Ausgänge unter allen möglichen Inputkombinationen wohldefiniert und in der Tabelle aufgelistet sind. Ausgehend von der Tab. 2 besteht deshalb die Möglichkeit, die Wirkung zweier Expositionen auf das Risiko vollständig zu untersuchen. Dieser breit angelegte Ansatz wird durch das empirisch robuste Konzept der Krebsätiologie nach Tomasetti und Vogelstein [29] gestützt, wonach Individuen sehr unterschiedliche oder auch keine Krebserkrankungen entwickeln können, trotz identischer Expositionen und identischer Geneinflüsse.

Zunächst erkennt man, dass 10 der 16 Reaktionsmuster in Tab. 2 präventive Wirkungen enthalten, wie z. B. Typ 3 oder Typ 15. Oft wird argumentiert, dass solche präventiven Wirkungen von den Überlegungen exkludiert werden sollten, wenn berufliche Schadstoffexpositionen gemeint sind. Wir schließen uns dieser Auffassung im Folgenden zunächst an. Unter der Annahme, dass keine der beiden Expositionen jemals eine präventive Wirkung besitzen soll, kann man Tab. 2 deutlich vereinfachen.

Exzessrisiken bei Ausschluss präventiver Wirkungen

Werden alle Kombinationen in Tab. 2 ausgeschlossen, in denen eine präventive Wirkung vorkommt, so verbleiben 6 interessierende Reaktionstypen, die im Kollektiv mit einer bestimmten relativen Häufigkeit ≥ 0 vorliegen (Tab. 3).

Da alle anderen Reaktionstypen ausgeschlossen werden, summieren sich die relativen Häufigkeiten der 6 Typen in Tab. 3 zu 100%: $p_1 + p_2 + p_4 + p_6 + p_8 + p_{16} = 1$. Nun können wir das im Kollektiv unter verschiedenen Expositionskombinationen auftretende Risiko berechnen. Bezeichnen wir mit R_{ij} das Risiko für Y=1, das zur Expositionskombination

Tab. 3 Reaktionstypen nach Ausschluss präventiver Wirkungen

Typ	Beschreibung	Relative Häufigkeit
1	Immer ein Fall, auch ohne Exposition, „doomed“	p_1
2	Empfindlich für X und/oder Z	p_2
4	„Immun“ gegen X, empfindlich für Z	p_4
6	Empfindlich für X, „immun“ gegen Z	p_6
8	„Immun“ gegen Einfachexposition, empfindlich für Doppel- exposition (Synergie)	p_8
16	Nie ein Fall, auch nicht unter Doppelexposition, „immune“	p_{16}

Die Typbezeichnung folgt Tab. 2. Für die relativen Häufigkeiten im Kollektiv gilt $p_1 + p_2 + p_4 + p_6 + p_8 + p_{16} = 1$.
Wir verwenden die Begriffe „doomed“ und „immune“ wie in Tab. 5-2 des Lehrbuchs von Rothman et al. [24].

$X=i$ und $Z=j$ gehört, so ergibt sich z. B. $R_{00} = p_1$. Dies kann man folgendermaßen sehen. R_{00} bedeutet das Risiko eines Respons ($Y=1$) unter $X=0$ und $Z=0$, also das Basisrisiko ohne Exposition. Unter $X=0$ und $Z=0$ reagiert von den 6 Reaktionstypen nur Typ 1 mit $Y=1$, denn alle anderen Typen (2, 4, 6, 8, 16) reagieren mit $Y=0$ (s. die Werte in **Tab. 2**). Somit kommen Fälle unter der Expositionskombination $X=0$ und $Z=0$ in einem Kollektiv, das ausschließlich aus den Reaktionstypen nach **Tab. 3** besteht, allein durch den Reaktionstyp 1 zustande. Typ 1 kommt nach **Tab. 3** mit der relativen Häufigkeit p_1 im Kollektiv vor, also ist p_1 auch die relative Häufigkeit von Fällen im Kollektiv, wenn keine Exposition vorliegt ($X=0$ und $Z=0$). Somit gilt $R_{00} = p_1$. Entsprechend ergibt sich:

$$R_{11} = p_1 + p_2 + p_4 + p_6 + p_8 \quad (\text{Gl. 1})$$

$$R_{10} = p_1 + p_2 + p_6 \quad (\text{Gl. 2})$$

$$R_{01} = p_1 + p_2 + p_4 \quad (\text{Gl. 3})$$

$$R_{00} = p_1 \quad (\text{Gl. 4})$$

Daraus ergeben sich durch Differenzbildung die für das Folgende wichtigen absoluten Exzessrisiken, also die Überschüsse des jeweiligen Risikos über das Basisrisiko R_{00} :

$$R_{11} - R_{00} = p_2 + p_4 + p_6 + p_8 \quad (\text{Gl. 5})$$

$$R_{10} - R_{00} = p_2 + p_6 \quad (\text{Gl. 6})$$

$$R_{01} - R_{00} = p_2 + p_4 \quad (\text{Gl. 7})$$

Und hieraus folgt unmittelbar die wichtige Gleichung (8):

$$R_{11} - R_{00} - (R_{10} - R_{00}) - (R_{01} - R_{00}) = -p_2 + p_8 \quad (\text{Gl. 8})$$

Wenn präventive Wirkungen nicht ausgeschlossen sind, müssen wir alle 16 Typen aus **Tab. 2** in der Rechnung berücksichtigen. Diese 16 Reaktionstypen mögen im Kollektiv mit den relativen Häufigkeiten p_1, p_2, \dots, p_{16} vorkommen. Die Werte p_1, p_2, \dots, p_{16} sind alle ≥ 0 , und es gilt $p_1 + p_2 + \dots + p_{16} = 100\%$. Dann ergibt sich

$$R_{11} - R_{00} - (R_{10} - R_{00}) - (R_{01} - R_{00}) = -p_2 + p_3 + p_5 + 2p_7 + p_8 - p_9 - 2p_{10} - p_{12} - p_{14} + p_{15} \quad (\text{Gl. 9})$$

Wir betonen, dass **Tab. 3** keine Gleichwertigkeit der angegebenen Reaktionstypen unterstellt. Die rechte Spalte in **Tab. 3** enthält Prozentsätze, die diese Konstellationen gewichten. So kann z. B. $p_{16} = 0$ sein, sodass diese Tabelle auch die Situationen enthält, in denen es keine Personen gibt, die „immun“ sind. In der Tat beweisen wir, dass in den Gleichungen (1) bis (9) das Gewicht p_{16} nicht vorkommt, also kann der Prozentsatz der „Immunen“ in **Tab. 3** auf null gesetzt werden, ohne dass die aus den Gleichungen (1) bis (9) gezogenen Schlussfolgerungen beeinträchtigt werden. Nirgendwo im Manuskript wird somit die protektive Wirkung z. B. eines genotoxischen Kanzerogens unterstellt oder dass es Personen gibt, die gegenüber genotoxischen Kanzerogenen „immun“ sind.

Additivität und Nichtadditivität von Exzessrisiken bei Ausschluss präventiver Wirkungen

Aus den Gleichungen (5), (6) und (7) folgt: $R_{11} - R_{00} \geq \max [R_{10} - R_{00}, R_{01} - R_{00}]$. Bei Ausschluss präventiver Wirkungen ist das gemeinsame Exzessrisiko mindestens so groß wie jedes der einzelnen Exzessrisiken.

Aus Gleichung (8) folgt: Falls $R_{11} - R_{00} > (R_{10} - R_{00}) + (R_{01} - R_{00})$, so muss $p_8 > 0$. Falls eine Überadditivität der Exzessrisiken beobachtet wird, so muss Synergie vorliegen.

Auch gilt nach Gleichung (8): Falls $p_8 = 0$, so muss $R_{11} - R_{00} \leq (R_{10} - R_{00}) + (R_{01} - R_{00})$. Falls keine Synergie vorliegt, so sind die Exzessrisiken höchstens additiv.

Aus Gleichung (8) folgt zudem: Falls $p_8 = 0$ und $p_2 > 0$, so muss $R_{11} - R_{00} < (R_{10} - R_{00}) + (R_{01} - R_{00})$. Falls keine Synergie vorliegt, aber Personen existieren, die für beide Expositionen empfindlich sind, so liegt eine Unteradditivität der Exzessrisiken vor.

Wichtige Folgerung

Selbst wenn präventive und synergistische Wirkungen ausgeschlossen werden, folgt nicht, dass sich die Exzessrisiken addieren. Denn man sollte – um nicht a priori die am empfindlichsten reagierende Gruppe in allen Überlegungen zu ignorieren – stets die Existenz von Personen unterstellen, die auf jede der beiden Expositionen nachteilig reagieren (Typ 2). Kein bislang beschriebener Krebsentstehungsmechanismus kann zudem das Vorliegen einer für beide Expositionen empfindlichen Gruppe, also den Typ 2 ausschließen. Das gemeinsame Exzessrisiko ist also ohne Synergie stets kleiner als die Summe der einzelnen Exzessrisiken.

Zwei Beispiele

Das erste Beispiel belegt, dass das Problem der Unteradditivität nicht bei niedrigen Risiken verschwindet, sondern unmodifiziert gilt. Setzen wir die folgenden relativen Häufigkeiten an, die in der interessierenden, niedrigen Größenordnung der TRGS 910 [3] liegen:

$p_2 = 0,5\%$ (empfindlich für X und/oder Z, empfindliche Typ-2-Gruppe),

$p_4 = 0,1\%$ („immun“ gegen X, aber empfindlich für Z),

$p_6 = 0,1\%$ (empfindlich für X, aber „immun“ gegen Z),

$p_8 = 0\%$ (es gibt keine Synergie, kein Typ 8 im Kollektiv).

Für p_1 errechnet sich $99,3\%$.

Setzen wir in die Gleichungen (5), (6) und (7) ein, so folgt:

$$R_{11} - R_{00} = p_2 + p_4 + p_6 + p_8 = 0,7\%,$$

$$R_{10}-R_{00} = p_2 + p_6 = 0,6 \%, \\ R_{01}-R_{00} = p_2 + p_4 = 0,6 \%$$

Die Summe der einzelnen Exzessrisiken = 0,6 % + 0,6 % = 1,2 % überschätzt somit das tatsächliche Exzessrisiko = 0,7 % bei Doppelexposition ($X=1, Z=1$), und zwar erheblich um relativ 71 % ($12/7=1,71$). Der Unterschied ergibt sich auch direkt aus Gleichung (8):

$$R_{11}-R_{00} - (R_{10}-R_{00}) - (R_{01}-R_{00}) = -p_2 + p_8 = -0,5 \% + 0 \% = -0,5 \%$$

Die Exzessrisiken sind unteradditiv – ohne jede Wechselwirkung und trotz kleiner Prozentsätze.

Das nächste Beispiel belegt, dass auch bei Synergie die Exzessrisiken unteradditiv sein können. Das Beispiel wurde mit anderen Zahlen in [20] vorgestellt.

Zwei toxische Substanzen X und Z werden auf ihre Potenz untersucht, Bakterien in einer festen Studiendauer abzutöten. Wir machen die vereinfachende Annahme, dass sich das untersuchte Bakterienkollektiv nicht während der Studiendauer vermehrt („closed cohort“). Vier Kombinationen der Substanzen werden getestet, so wie in **Tab. 1** dargestellt. Vier Subtypen von Bakterien mögen vorkommen, beschrieben durch 4 Reaktionstypen aus **Tab. 2** und **3**: normal, d. h. empfindlich (Typ 2), extrem empfindlich (Typ 1), nahezu resistent (Typ 8) und „immun“ (Typ 16). Damit liegt niemals eine präventive Wirkung innerhalb des Bakterienkollektivs vor, denn keiner der 4 Typen enthält eine präventive Wirkung. Die Typ-8-Untergruppe reagiert synergistisch: Bei Doppelexposition tritt eine nachteilige Wirkung auf, aber nicht bei Einzelexposition. Somit herrscht in dem Bakterienkollektiv in einem gewissen Umfang Synergie. Diese 4 Bakterientypen mögen in dem untersuchten Kollektiv mit den folgenden relativen Häufigkeiten in allen 4 Tests vorkommen: $p_2 = 10 \%$, $p_1 = 8 \%$, $p_8 = 2 \%$, $p_{16} = 80 \%$. Da $p_2 + p_1 + p_8 + p_{16} = 100 \%$, kommen keine anderen Typen im Kollektiv vor.

Einsetzen in die Gleichungen (5), (6) und (7):

$$R_{11}-R_{00} = p_2 + p_4 + p_6 + p_8 = 12 \% \\ R_{10}-R_{00} = p_2 + p_6 = 10 \%$$

$$R_{01}-R_{00} = p_2 + p_4 = 10 \%$$

Die Summe der einzelnen Exzessrisiken = 10 % + 10 % = 20 % überschätzt somit das tatsächliche Exzessrisiko = 12 %, das unter der Doppelexposition $X=1$ und $Z=1$ auftritt, relativ um 66 % ($20/12=1,66$). Aus Gleichung (8) folgt:

$$R_{11}-R_{00} - (R_{10}-R_{00}) - (R_{01}-R_{00}) = -p_2 + p_8 = -10 \% + 2 \% = -8 \%$$

Die Exzessrisiken sind unteradditiv – ohne präventive Wirkungen und trotz Synergie.

Schätzung des Exzessrisikos unter Doppelexposition bei Ausschluss präventiver Wirkungen

Der Wert von $R_{11}-R_{00}$ sei nicht bekannt. Wir möchten allein auf Basis der einzelnen, aber gegebenen Exzessrisiken $R_{10}-R_{00}$ und $R_{01}-R_{00}$ das unbekannte Exzessrisiko unter kombinierter Exposition ($X=1$ und $Z=1$) schätzen. Werden präventive Effekte ausgeschlossen, so gilt – wie oben gezeigt – die Ungleichung

$$R_{11}-R_{00} \geq \max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}].$$

Wie weit liegt $R_{11}-R_{00}$ von dem Maximum der Exzessrisiken unter Einzelexposition entfernt? Lässt sich die Ungleichung verschärfen und eine höhere Grenze als $\max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}]$ benennen? Im Folgenden gehen wir dieser Frage nach.

Es sei ohne Einschränkung der Allgemeinheit $p_6 \geq p_4$ (ansonsten können wir parallel mit $p_4 \geq p_6$ argumentieren, was im Folgenden lediglich die Rollen von R_{01} und R_{10} tauscht). Dann folgt nach Gleichungen (6) und (7), dass $R_{10}-R_{00} \geq R_{01}-R_{00}$. Somit gilt $\max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}] = R_{10}-R_{00}$. Der Unterschied ist nach Gleichungen (5) und (7)

$$R_{11}-R_{00} - \max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}] = R_{11}-R_{00} - (R_{10}-R_{00}) = p_2 + p_4 + p_6 + p_8 - (p_2 + p_6) = p_4 + p_8.$$

Wird Synergie ausgeschlossen ($p_8=0$), beträgt der Unterschied zwischen $R_{11}-R_{00}$ und $\max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}]$ genau p_4 , das ist der Anteil der Personen, die empfindlich für Z, aber „immun“ gegen X sind (Reaktionstyp 4). Dieser Anteil p_4 kann belie-

big klein sein, solange $R_{10}-R_{00} - (R_{01}-R_{00}) = p_6 - p_4$ eingehalten wird. Da nur Informationen zu R_{10} , R_{01} und R_{00} vorliegen, kann $p_4=0$ nie ausgeschlossen werden. Mit $p_4=0$ gilt die Gleichheit $R_{11}-R_{00} = \max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}]$.

Somit lässt sich – selbst bei Ausschluss präventiver Wirkungen und bei Ausschluss von Synergie – keine bessere Abschätzung des Exzessrisikos unter $X=1$ und $Z=1$ erstellen als $\max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}]$.

Das heißt: Als einzig gültige und nicht verbesserbare Formel zur Abschätzung von $R_{11}-R_{00}$ von unten ergibt sich

$$R_{11}-R_{00} \geq \max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}].$$

Eine Abschätzung des gemeinsamen Exzessrisikos kann somit nur durch das größte der einzelnen Exzessrisiken erfolgen. Es bedarf hierzu keiner besonderen kombinierten Bewertung.

Ohne Synergie hatten wir bereits als Abschätzung von oben gefolgert:

$$R_{11}-R_{00} \leq (R_{10}-R_{00}) + (R_{01}-R_{00}).$$

Bei Ausschluss von Synergie und präventiven Wirkungen liegt also das Exzessrisiko unter Doppelexposition zwischen dem größten der beiden einzelnen Exzessrisiken und der Summe der einzelnen Exzessrisiken.

Hieraus ergibt sich eine wichtige Konsequenz für Expositionen mit Schwellenwirkungen, also für Stoffe, bei denen nach TRGS 910 auch ein AGW-analoger Wert in Ansatz gebracht werden kann [3]. Für solche Stoffe gilt, dass es einen Grenzwert gibt und dass die Exzessrisiken = 0 sind, solange der Grenzwert eingehalten wird. Liegen die Einzelexpositionen an oder unter der jeweiligen Schwelle (d. h. am oder unter dem Grenzwert), so gilt also für die beiden Exzessrisiken $R_{10}-R_{00} = R_{01}-R_{00} = 0$. Wegen $R_{11}-R_{00} \leq (R_{10}-R_{00}) + (R_{01}-R_{00}) = 0 + 0 = 0$ folgt, dass bei gleichzeitiger Einhaltung der Grenzwerte somit $R_{11}-R_{00}$ höchstens null ist. Wir haben bewiesen:

Ohne Synergie und ohne präventive Wirkungen gilt für Expositionen mit Schwellenwirkungen, dass die Einhaltung der einzelnen Grenzwerte bereits zur Kon-

trolle der gemeinsamen Exposition hinreichend ist.

Werden also präventive Wirkungen und Synergie ausgeschlossen, so hat der Bewertungsindex BI nach TRGS 402 (Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition, s. Nr. 5.2.1, Absatz 2) keine Rechtfertigung [2]. Diese Aussage trifft zu für alle Noxen und nicht nur für Kanzerogene, da der geführte Beweis allgemein gilt.

Wir hatten in den obigen Überlegungen stets unterstellt, dass keine präventiven Wirkungen existieren. Können präventive Wirkungen allerdings nicht ausgeschlossen werden, so kann $\max [R_{10}-R_{00}, R_{01}-R_{00}]$ das gesuchte Exzessrisiko $R_{11}-R_{00}$ überschätzen. Gleichung (9) zeigt, dass der allgemeine Fall viele verschiedene Lösungen beinhaltet.

Für genauere Abschätzungen sind Experimente oder epidemiologische Studien notwendig, die das Zusammenwirken der Expositionskomponenten direkt untersuchen.

Überadditivität und Grenzwerte

Wie dargelegt werden konnte, kann Synergie mit einer Unteradditivität der Exzessrisiken einhergehen, es kann aber auch eine Situation mit Überadditivität auftreten. Vor allem das Vorliegen von Überadditivität hat eine besondere Bedeutung für die Planung von Maßnahmen zur Risikoreduktion, wie beispielsweise bei einer Grenzwertsetzung für beide Noxen. Allerdings resultieren daraus andere Schlussfolgerungen als üblicherweise angenommen.

In einer aktuellen Arbeit von Turner et al. [30] werden gemeinsame Effekte von Rauchen und Umweltbelastungen, dargestellt anhand der Höhe der $PM_{2,5}$ -Feinstaubkonzentration, auf das Lungenkrebssterberisiko als die „Summe“ ihrer einzelnen Effekte diskutiert. Die Autoren folgern, dass bei diesen Noxen eine ausgeprägte Überadditivität der Exzessrisiken vorläge, die indiziere, dass beide Einflussgrößen strikt und gleichzeitig zu kontrollieren seien: „This suggests small increases in lung cancer risk among persons with both exposures beyond what would be expected from the

sum of the effects of the individual exposures alone. Although reductions in cigarette smoking will achieve the greatest impact on lung cancer rates, these results suggest that attempted reductions in lung cancer risk through both tobacco control and air quality management may exceed expectations based on reducing exposure to either risk factor alone.“ In einem ergänzenden Kommentar zu dieser Analyse konnten Panagiotou und Wacholder [22] algebraisch überzeugend und nachvollziehbar beweisen, dass der Effekt bei gleichzeitiger Reduktion beider überadditiver Komponenten jedoch immer kleiner ist als die Summe einer voneinander unabhängigen Reduktion der Einzeleffekte. Der Effekt wird somit grundsätzlich nicht größer, wie Turner et al. [30] unterstellten. Anschaulich erläutern Panagiotou und Wacholder [22] den Fehlschluss mit einer grafischen Visualisierung.

Der Fehlschluss von Turner et al. [30] ist auch unmittelbar nachvollziehbar, d. h. ohne Rückgriff auf Algebra und Excel-Tabellen, wie Panagiotou und Wacholder [22] am Beispiel einer angeborenen Störung des Aminosäurestoffwechsels, der Phenylketonurie, erläutern. Eine Phenylketonurie tritt nur auf, wenn die entsprechende genetische Mutation mit einem Defekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase vorliegt, welches die Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin katalysiert. Wird eine geeignete Diät mit strenger Begrenzung der Phenylalaninaufnahme über die Nahrung eingehalten, kann die Erkrankung trotzdem zuverlässig verhindert werden. Zwischen genetischem Schaden und Diät besteht somit eine starke Synergie mit einer Überadditivität der (Exzess-)Risiken: Die Erkrankung tritt dann und nur dann auf, wenn eine „Doppelexposition“ existiert, d. h. bei Vorliegen der Genmutation *und* bei Nahrungsaufnahme von Phenylalanin. Im Umkehrschluss folgt, dass die Krankheit stets zu 100 % verhindert wird, wenn man den Genschaden nicht besitzt *oder* wenn man die Diät einhält. Das Einhalten der Diät ist aber unnötig, wenn kein Genschaden vorliegt. Wird dennoch auch bei Nichtvorliegen des Gendefektes die besondere Diät eingehalten, so beträgt die hier theoretisch erreichte Risikoreduktion ebenfalls „nur“ 100 %. Somit ist die

gemeinsame Schutzwirkung in diesem Beispiel nicht höher, sondern genauso hoch wie jede einzelne Schutzwirkung. Die gemeinsame Wirkung ist aber auf 100 % limitiert und liegt deutlich unterhalb einer Summation der Einzelwirkungen ($100 \% + 100 \% = 200 \%$).

Das Beispiel der Phenylketonurie verdeutlicht den Fehlschluss von Turner et al. [30] in einer krassen Weise: Nach Turner et al. [30] müsste gefolgert werden, dass auch in der Normalpopulation die besondere Diät konsequent einzuhalten ist, obwohl es sich um gesunde Personen ohne die angesprochene Genmutation handelt. Damit wären unnötigerweise beide Einflüsse gleichzeitig streng kontrolliert, wie vorgeschlagen. Die Absurdität der Forderung zeigt sich auch in anderen Beispielen mit einer Überadditivität der Exzessrisiken. Motorradfahrer haben ein erhöhtes Risiko von Kopfverletzungen im Vergleich zu Fußgängern. Motorradfahrer gehen ein noch deutlich höheres Risiko von Kopfverletzungen ein, wenn sie ohne Helm fahren. Letzteres gilt nicht für Fußgänger, also ist das Exzessrisiko für Motorradfahrer, die keinen Helm tragen, überadditiv. Nach Turner et al. [30] sollte also gefordert werden, dass wegen (!) der Überadditivität der Zusatzrisiken bei Motorradfahrern auch Fußgänger einen Helm zu tragen haben.

Der algebraische Beweis bei Panagiotou und Wacholder [22] zeigt, dass dieser Effekt (gemeinsame Wirkung liegt unterhalb der Summe der Einzelwirkungen) immer eintritt und nicht nur auf Einzelschutzwirkungen mit einer Effektivität von 100 % begrenzt ist. Das Beispiel „Phenylketonurie“ wird von Panagiotou und Wacholder [22] also nur zur Verdeutlichung des Arguments angeführt: Die Folgerungen sind typisch und nicht auf Situationen beschränkt, wo eine vollständige Schutzwirkung bereits durch die Kontrolle einer der beiden Einflusskomponenten erreichbar ist. Mittels der von Panagiotou und Wacholder [22] bereitgestellten und im Internet abrufbaren Excel-Tabellen kann der Leser für unterschiedliche und selbst gesetzte Situationen nachrechnen, dass der Effekt auch dann eintritt, wenn die einzelne und/oder die gemeinsame Schutzwirkung deutlich unter 100 % liegen.

Allgemein gilt somit: Bei Vorliegen einer Überadditivität der Exzessrisiken zweier Noxen müssen nicht beide Einzeleinflüsse streng gemeinsam kontrolliert werden, da bereits die Kontrolle eines der beiden Einflüsse zu einer erheblichen Risikoreduktion führt.

Diskussion

Wir haben gezeigt, dass bei dem Zusammenwirken zweier binärer Expositionen auf einen binären Respons i. A. keine Additivität der Exzessrisiken gilt, selbst dann nicht wenn Synergie und präventive Wirkungen ausgeschlossen werden. Jedoch können Schranken für das Exzessrisiko unter Doppelexposition angegeben werden: Es liegt zwischen dem Maximum der einzelnen Exzessrisiken und der Summe der einzelnen Exzessrisiken. Können präventive Effekte oder Synergien nicht ausgeschlossen werden, gelten diese Schranken aber nicht, und das Exzessrisiko unter gemeinsamer Exposition ist deutlich unbestimmter.

Sollen genauere Einschätzungen gegeben werden, so müssen weitere Informationen vorliegen. Für die Situation Asbest, PAK und Lungenkrebs beispielsweise existieren gewisse limitierte epidemiologische Daten zur gemeinsamen Wirkung und wurden ausgewertet [17]. Ein wesentliches Problem stellt die Tatsache dar, dass zur Untersuchung von Wechselwirkungen ca. 4- bis 10-mal so große Studienumfänge notwendig sind wie zur Untersuchung von Einzeleffekten [6]. Das Projekt „Synergy“ versucht derzeit, retrospektiv Daten aus verschiedenen epidemiologischen Studien zu poolen, um diese Schwierigkeit zu überwinden (<http://synergy.iarc.fr/>). Das Projekt kann das Problem einer zu geringen Power der statistischen Analysen möglicherweise lösen, allerdings tritt als neues Problem die Heterogenität der gepoolten Studien auf. Zudem besteht die Schwierigkeit, dass Latenzzeiten, Messfehler und Nichtlinearitäten Interaktionseffekte maskieren oder vortäuschen können [6]. Es bleibt abzuwarten, was „Synergy“ leisten kann – bislang wurden in einer längeren Serie von Publikationen lediglich Ergebnisse zu Einzelexpositionen veröffentlicht (zur Liste der zahlreichen Pub-

likationen siehe <http://synergy.iarc.fr/publications/papers/index.php>).

Eine weitere konzeptionelle Komplizierung ergibt sich, wenn die gemeinsame Wirkung der Expositionsponenten von der gewählten Kodierung der binären Variablen unabhängig sein soll (d. h., es soll keine Rolle spielen, ob z. B. „männlich“ oder „asbestexponiert“ mit 0 oder 1 kodiert wird). Die 16 Responstypen nach **Tab. 2** werden dadurch in 7 Äquivalenzklassen geordnet [9].

Suzuki et al. [28] stellten dar, wie Zusammenhänge von Expositionen und Exzessrisiken zusätzlich im „sufficient cause model“ abgebildet werden können. Eine entsprechende Erweiterung der hier vorgestellten Überlegungen ist ebenfalls möglich. Allerdings ergeben sich alle relevanten Folgerungen bereits aus dem hier vorgestellten Ansatz, so wie auch bei Suzuki et al. [28].

Die Ausführungen in diesem Artikel beschränkten sich auf binäre Expositionen. Nach Greenland [7] ist es aber wesentlich, eine Analyse der Responsfläche über den oft originär stetigen Variablen durchzuführen, also ohne die Expositionen vorab grob in „ja“ und „nein“ zu rastern, und ohne den Schwerpunkt der Interpretation auf die Frage zu richten, ob eine Interaktion zwischen den binären Variablen wirkt. Durch die grobe Rasterung der originär stetigen Variablen können Powerverluste und Verzerrungen eintreten [6].

Die bisherige Darstellung setzt weiterhin deterministische Reaktionen der Individuen voraus. Miettinen [15] formulierte den Individualrespons auch probabilistisch und führte eine stochastische Variante des mengentheoretischen Kriteriums nach Bliss [1] für die Unabhängigkeit der Wirkung zweier Expositionen ein, das äquivalent zur Multiplikativität der zugehörigen Survivor-Funktionen und Additivität der Hazard-Funktionen ist [9]. Die Einführung eines stochastischen Respons auf der Individualebene führt zu einer zusätzlichen Variation in den Ergebnissen [29].

Überadditive Exzessrisiken in einer Studiengruppe zeigen an, dass zumindest ein Individuum synergistisch reagiert. Nach VanderWeele und Robins [32] sowie VanderWeele [31] kann dies auch mit

multiplikativen Modellen (z. B. logistische Regression) getestet werden, solange die „rare disease assumption“ gilt.

Zudem muss sich das Zusammenwirken zweier Expositionen nicht nur in einer geänderten Responsanzahl äußern, sondern kann auch zu einer Verschiebung des Ereigniseintritts führen. Greenland [8] und Morfeld [21] zeigten, dass bei einer Eintrittsvorverlagerung die Raten- und Risikostatistiken den Kausaleffekt nicht korrekt beschreiben, selbst wenn die Rare-disease-Annahme gilt und komplexe Analyseverfahren wie zeitabhängige Cox-Modellierung eingesetzt werden.

Die Ergebnisse sollten grundsätzlich in den Kontext der Lebenserwartung gesetzt werden („years of life lost due to exposure“ [18]). Eine alleinige Bewertung über die Exzessrisiken von spezifischen Krebserkrankungen kann irreführen: Auch ein Medikament, das nebenwirkungsfrei die Mortalität an Herz- und Kreislauferkrankungen reduziert und so zu einer längeren Lebenserwartung führt, kann nicht verhindern, dass alle Menschen schließlich sterben. Wegen des erreichbaren höheren Lebensalters wird sich unter diesen Personen ein Krebsexzessrisiko einstellen, was zu einer negativen Bewertung des Medikaments führen würde, setzte man diesen Befund nicht in Relation zur erhöhten Lebenserwartung [12, 19, 27].

Wir möchten betonen, dass die Beweisführung unserer Aussagen logisch-mathematisch gesichert und deshalb die Ableitung der Aussagen transparent, unverzerrt und vollständig ist, sodass es durch die Anwendung der von uns bewiesenen Aussagen in keinem Fall zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Gesundheitsgefährdung kommen kann.

Schlussfolgerung

Selbst wenn präventive und synergistische Wirkungen bei Mehrfachexposition gegenüber krebserzeugenden Arbeitsstoffen ausgeschlossen werden, folgt aufgrund der dargestellten Überlegungen nicht, dass sich die Exzessrisiken im Sinne der TRGS 910 [3] addieren lassen. Eine einfache Summationsformel, wie vorstehend beispielhaft als $p_{AB} = p_A + p_B$ dargestellt, kann somit auch bei fehlender Wechsel-

wirkung und Ausschluss präventiver Wirkungen nicht gelten und damit auch nicht angewendet werden. Eine Abschätzung des gemeinsamen Exzessrisikos von unten (Minimalrisiko) kann durch das größte der einzelnen Exzessrisiken nur dann erfolgen, wenn keine präventiven Wirkungen vorliegen. Kann zudem Synergie ausgeschlossen werden, stellt die Summe der Einzelrisiken eine Begrenzung von oben dar (Maximalrisiko). In dieser Situation gilt für Expositionen mit Schwellenwirkung, dass die Einhaltung der einzelnen Grenzwerte bereits hinreichend ist. Werden also präventive Wirkungen und Synergie ausgeschlossen, so hat der Bewertungsindex BI nach TRGS 402 [2] grundsätzlich keine Rechtfertigung. Diese Aussage gilt für alle Noxen, nicht nur für Kanzerogene, wie wir allgemein bewiesen haben. Eine weitere wichtige Folgerung bei nachgewiesener Überadditivität der Exzessrisiken zweier Noxen: Die beiden Einzeleinflüsse müssen nicht streng gemeinsam kontrolliert werden, da bereits die Kontrolle eines der beiden Einflüsse zu einer erheblichen Risikoreduktion führt. Für genauere Abschätzungen konkreter Expositionssituationen sind jedoch Experimente oder epidemiologische Studien notwendig, die das Zusammenwirken der Expositionsponenten direkt untersuchen.

Die in der geltenden TRGS zur Gefährdungsbeurteilung empfohlene Anwendung von Einzelstoff-ERB zur Bewertung bei Exposition gegenüber mehreren krebserzeugenden Arbeitsstoffen unter Verzicht auf eine Summenwertbetrachtung erscheint angesichts des aktuellen internationalen Kenntnisstandes und Lehrbuchwissens ausreichend wissenschaftlich gestützt und präzise. Sie wird in der Praxis daher auch ohne Nachteil für die Schutzziele der TRGS umsetzbar sein. Anderweitige Risikoabschätzungskonzepte bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen sollten per se mindestens gleiche wissenschaftliche Grundlagen bieten sowie die Schutzziele sicher und nachvollziehbar ebenfalls erreichen können. Sie dürfen jedoch nicht zur Komplizierung einer Gefährdungsbeurteilung vor Ort führen oder unter Hinweis auf ein allgemeines „Vorsorgeprinzip“ unnötig große „Abschätzungspotenziale“ enthalten.

Wird von der derzeitigen Vorgehensweise in der TRGS abgewichen, so müssen allerdings die mathematischen Aussagen zum Zusammenwirken mehrerer Expositionen auf die Eintrittswahrscheinlichkeit immer respektiert werden. Es bleibt abzuwarten, wie viele Arbeitsplätze mit Mehrfachexposition gegenüber Kanzerogenen außer den in der TRGS 910 [3] gelisteten Schweiß-, Sanierungs-, Instandhaltungs- und Laborarbeitsplätzen tatsächlich existieren und dem Ausschuss für Gefahrstoffe AGS in den nächsten Jahren zur Kenntnis gebracht werden.

Fazit für die Praxis

- Die wissenschaftlich belastbare Behandlung der Wirkung mehrerer Expositionen setzt ein konsistentes begriffliches Konzept voraus. Dies wurde im Rahmen der kontrafaktischen Kausaltheorie entwickelt.
- Selbst wenn präventive und synergistische Wirkungen ausgeschlossen werden, folgt nicht, dass sich einzelne Exzessrisiken addieren lassen. Eine einfache Summationsformel kann somit auch bei fehlender Wechselwirkung und Ausschluss präventiver Wirkungen nicht gerechtfertigt werden.
- Eine Abschätzung des gemeinsamen Exzessrisikos von unten (Minimalrisiko) kann durch das größte der einzelnen Exzessrisiken erfolgen, falls keine präventiven Wirkungen vorliegen.
- Kann Synergie ausgeschlossen werden, stellt die Summe der Exzessrisiken eine obere Schranke dar (Maximalrisiko), sodass Expositionen mit Schwellenwirkung bereits durch Einhaltung der Einzelgrenzwerte effizient kontrolliert werden.
- Bei Vorliegen einer Überadditivität der Exzessrisiken zweier Noxen müssen nicht beide Einzeleinflüsse streng gemeinsam kontrolliert werden, da bereits die Kontrolle eines der beiden Einflüsse zu einer erheblichen Risikoreduktion führt.
- Für genauere Abschätzungen sind Experimente oder epidemiologische Studien zur Wirkung von Mehrfachexpositionen notwendig.
- Risikoabschätzungskonzepte bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen

sollten per se auf wissenschaftlichen Grundlagen basieren, um die Schutzziele sicher und nachvollziehbar erreichen zu können.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Morfeld

Institut für Epidemiologie und Risikobewertung
in der Arbeitswelt (IERA)
Evonik Industries AG
Rellinghauser Str. 1–11, 45128 Essen
peter.morfeld@evonik.com

Danksagung. Wir danken 3 Gutachtern für die intensive Durchsicht einer früheren Version des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Morfeld und M. Spallek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

1. Bliss CI (1939) The toxicity of poisons applied jointly. *Ann Appl Biol* 26(3):585–615
2. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2014) TRGS402, „Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition“. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-402.html>. Zugegriffen: 25. Juni 2015
3. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2014) TRGS910, „Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>. Zugegriffen: 25. Juni 2015
4. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2007) Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nr. 4114. http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/pdf/Begrundung-4114.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 25. Juni 2015
5. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C (1999) Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 10(4):405–411
6. Greenland S (1993) Basic problems in interaction assessment. *Environ Health Perspect* 101(Suppl 4):59–66
7. Greenland S (2009) Interactions in epidemiology: relevance, identification, and estimation. *Epidemiol* 20(1):14–17
8. Greenland S (1999) Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health* 89(8):1166–1169

9. Greenland S, Poole C (1988) Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects. *Scand J Work Environ Health* 14(2):125–129
10. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57–70
11. Hayes AW (2008) Principles and methods of toxicology. CRC Taylor & Francis Group, Canada
12. Kalberlah F, Bartsch R, Behrens T, Bochmann F, Degen GH, Hecker D, Griem P, Jäckh R, Konietzka R, Nies E, Pallapies D, Roller M (2011) Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 46(2):111–117
13. Koch B (1996) Synkarzinogenese – Unfallversicherungsrechtliche Lösungsansätze. 12. Duisburger Gutachtenkolloquium – Arbeitsmedizinischer Teil – Synkarzinogenese. Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf, S 81–93
14. Loewe S, Muischnek H (1926) Über Kombinationswirkungen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 114(5–6):313–326
15. Miettinen OS (1982) Causal and preventive interdependence. Elementary principles. *Scand J Work Environ Health* 8(3):159–618
16. Möhner M, Brüske-Hohfeld J, Wichmann H-E (1998) Lungenkrebsrisiko bei Uranbergarbeitern der Wismut AG durch kombinierte berufliche Noxen am Beispiel von Strahlen- und Asbestexposition. *Zbl Arbeitsmed* 48:398–407
17. Morfeld P (2006) Aussagefähigkeit der Epidemiologie zur Synkarzinogenese: PAK und Asbest. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). Workshop "Synkarzinogenese" der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 25. und 26. Februar 2004. Berlin. Report No.: 2: 117–132
18. Morfeld P (2010) Kritischer Kommentar zur Verwendung des Exzessrisikos in der Ableitung von gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwerten. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 45(8):480–484
19. Morfeld P (2011) Leserbrief zu Kalberlah et al. 2011: Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 46(7):442–443. (mit Replik der Autoren 444–445)
20. Morfeld P (2006) Synergetische Effekte-Definition in Terminologie aus epidemiologischer Sicht. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). Workshop "Synkarzinogenese" der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 25. und 26. Februar 2004. Berlin. Report No.: 2: 223–254
21. Morfeld P (2004) Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings. *Epidemiol Perspect Innov* 1:5. <http://www.biomedcentral.com/1742-5573/1/5>. Zugriffen: 25. Juni 2015
22. Panagiotou OA, Wacholder S (2014) Invited commentary: how big is that interaction (in my community) – and in which direction? *Am J Epidemiol* 180(12):1150–1158
23. Popp W, Norpoth K (1996) Aktuelle Erkenntnisse zur Synkarzinogenese. In: *Berufsgenossenschaften LR-Wdg* (Hrsg) 12. Duisburger Gutachtenkolloquium – Arbeitsmedizinischer Teil – Synkarzinogenese. D. Neveling, Düsseldorf, S 23–67
24. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008) *Modern Epidemiology*, 3. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
25. Schneider J, Weitowitz H-J (1996) Epidemiologische Erkenntnisse zur Synkarzinogenese durch arbeitsbedingte und nicht arbeitsbedingte Einwirkungen. 12. Duisburger Gutachtenkolloquium – Arbeitsmedizinischer Teil – Synkarzinogenese. Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf, S 1–22
26. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (2006). *Cancer epidemiology and prevention*, 3. Aufl. Oxford University Press, New York
27. Spallek M (2011) Leserbrief zu Kalberlah et al. 2011: Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 46(7):443–444. (mit Replik der Autoren 444–445)
28. Suzuki E, Yamamoto E, Tsuda T (2012) On the relations between excess fraction, attributable fraction, and etiologic fraction. *Am J Epidemiol* 175(6):567–575
29. Tomasetti C, Vogelstein B (2015) Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 347(6217):78–81
30. Turner MC, Cohen A, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, Pope CA, Krewski D, Beckerman BS, Samet JM (2014) Interactions between cigarette smoking and fine particulate matter in the risk of lung cancer mortality in cancer prevention study II. *Am J Epidemiol* 180(12):1145–1149
31. VanderWeele TJ (2009) On the distinction between interaction and effect modification. *Epidemiol* 20(6):863–871
32. VanderWeele TJ, Robins JM (2007) Four types of effect modification: a classification based on directed acyclic graphs. *Epidemiol* 18(5):561–568

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Übergewicht und Diabetes

In Bezug auf Risikofaktoren, Behandlung und Präventionsmaßnahmen von Übergewicht und den Folgeerkrankungen gibt es bei Frauen und Männern geschlechtsspezifische Unterschiede. Das Bauch- und Leberfett wird als Risikofaktor bei Frauen – im Gegensatz zu Männern mit Übergewicht – noch unterschätzt. Besonders bei Frauen stellt das Lebensumfeld, Schlafmangel, Stress und Schichtdienst ein hohes Risiko für eine Gewichtszunahme dar. In diesem Zusammenhang leiden übergewichtige Frauen häufiger unter Angststörungen und depressiver Verstimmung. Darüber hinaus ist bezüglich einer Schwangerschaft und damit verbundener Insulinresistenz ein Zuckerbelastungstest essentiell, um das Risiko für Diabetes abzuklären.

Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es laut einer Studie der Medizinischen Universität Wien auch bei der Blutzuckerkontrolle während der Insulinbehandlung bei Hypoglykämie. Besonders bei Frauen muss deshalb die Insulindosis gewichtsbasiert angepasst werden, um das Gleichgewicht zwischen Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämie-Risiko zu optimieren.

Auch bei der Prävention von Übergewicht und Diabetes sind geschlechtergetrennte Programme effektiver, etwa bei der Motivation übergewichtiger Männer, in einem Fußballclub gemeinsam abzunehmen.

Literatur

Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J et al (2015) Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. doi: 10.1111/dom.12449.

*Quelle: Medizinische Universität Wien,
www.meduniwien.ac.at*